

**EVALUASI PENGGUNAAN ANTIEMETIKA PADA
PASIEN KANKER SERVIKS DENGAN TERAPI SITOSTATIKA
DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD. Dr. MOEWARDI SURAKARTA
PADA TAHUN 2009**

SKRIPSI



Oleh :

**RATIH MARDIANI
K 100 060 022**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Menurut WHO tahun 2005, penyakit kanker merupakan penyebab kematian nomor 2 di dunia setelah penyakit kardiovaskuler dan diperkirakan setiap tahun 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta diantaranya meninggal dunia (Anonim^a, 2006). Pada tahun 2008 kanker menempati urutan ke-9 dari 10 besar penyakit utama penyebab kematian di Indonesia (Anonim^b, 2008). Urutan 5 besar kanker di Indonesia pada tahun 2008 adalah kanker leher rahim, kanker payudara, kanker kelenjar getah bening, kanker kulit dan kanker nasofaring (Anonim^c, 2008).

Kanker serviks adalah penyebab kematian nomor 1 yang sering terjadi pada perempuan di Indonesia, setiap harinya terdapat 40-45 perempuan terdiagnosis kanker serviks dan 20-25 diantaranya meninggal dunia (Anonim, 2010). Di dunia kanker serviks menempati urutan ke-2 dari kanker yang sering terjadi pada perempuan. Diperkirakan tiap tahun terdapat 490.000 perempuan terdiagnosa dan 270.000 meninggal dunia akibat kanker serviks (Khan, 2009). Angka kejadian kanker serviks di negara yang sedang berkembang 6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan negara maju (Kitchener *and* Symonds, 2009).

Angka kejadian kanker serviks semakin hari semakin meningkat. Dampak yang diakibatkan kanker serviks sangat banyak karena kanker serviks paling sering terjadi pada usia wanita produktif yaitu sekitar 30-50 tahun. Dampak yang

timbul antara lain masalah fisik dan psikis, sosial dan ekonomi, perawatan, pendidikan anak dan suasana keluarga, untuk itu diperlukan pemilihan terapi yang tepat untuk menurunkan angka kematian, kesakitan, memperpanjang umur harapan hidup serta meningkatkan kualitas hidup pasien (Anonim, 2010).

Terapi untuk penanganan kanker serviks pada dasarnya sama dengan pengobatan kanker pada umumnya antara lain dengan pembedahan, radiasi, terapi sitostatika atau kombinasi metode-metode tersebut (Kathleen, 2005). Terapi menggunakan obat untuk pasien kanker disebut terapi sitostatika atau kemoterapi. Obat-obat sitostatika seringkali diberikan dalam bentuk kombinasi. Terapi menggunakan obat-obat sitostatika dapat menimbulkan berbagai efek samping (Tambunan, 1993). Efek samping yang paling sering terjadi pada pasien dengan terapi sitostatika adalah mual dan muntah (Michael, 1998). Mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi kanker terjadi pada 70%-80% pasien dan dapat menyebabkan angka morbiditas yang signifikan (Navari, 2007).

Mual dan muntah yang terjadi pada pasien kanker serviks disebabkan karena sitostatika pilihan utama yang digunakan untuk terapi kanker serviks adalah obat-obat golongan emetogenik tingkat tinggi antara lain cisplatin dan kombinasi cisplatin-5FU (Greer, *et al*, 2008). Meskipun pada sebagian besar pasien yang mengalami mual dan muntah dapat dikontrol dengan obat antiemetika yang sesuai namun muntah masih menjadi masalah pada beberapa pasien kanker (Tonato, *et al*, 2004).

Mual dan muntah dapat mengganggu, melemahkan dan menurunkan kualitas hidup pasien (Michael, 1998). Ketidakmampuan penanganan mual dan

muntah bisa berakibat lanjut seperti ketidakseimbangan elektrolit, dehidrasi, *anoreksia* maupun malnutrisi, sehingga penatalaksanaan dan kontrol penanganan mual dan muntah yang optimal akan membantu dan meningkatkan hasil pengobatan dan kesembuhan pasien (Nurrochmad, 2004).

Penelitian mengenai pemberian antiemetik khususnya untuk pasien kanker yang memperoleh sitostatika sangat penting dilakukan karena tidak semua rumah sakit memberikan terapi yang paripurna kepada pasien kanker. Tujuan utama evaluasi pola penggunaan antiemetika di pusat-pusat layanan kesehatan adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien kanker. Hasil penelitian di salah satu rumah sakit di Yogyakarta pada tahun 2003 menunjukkan bahwa pemilihan obat antiemetik yang diberikan pada pasien kanker yang mendapat sitostatika dengan tingkat emetogenik ringan, sedang dan berat belum sesuai dengan *guidelines Pharmacist of Australia* (Perwitasari, 2006).

Penelitian dilakukan di RSUD. Dr. Moewardi Surakarta karena merupakan rumah sakit rujukan untuk wilayah eks Karesidenen Surakarta dan sekitarnya juga Jawa Timur bagian barat dan Jawa Tengah bagian timur (Anonim, 2004). Pada tahun 2009 angka kejadian kanker serviks menempati urutan pertama dari seluruh penyakit kanker di RSUD. Dr. Moewardi Surakarta dengan jumlah pasien kanker serviks sebesar 319 orang.

Hal tersebut yang melatarbelakangi penulis untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antiemetik pada pasien kanker serviks dengan terapi sitostatika di Instalasi Rawat Inap RSUD. Dr. Moewardi Surakarta tahun 2009.

B. Perumusan Masalah

Permasalahan yang akan dibahas dalam penelitian ini adalah apakah penatalaksanaan mual dan muntah pada pasien kanker serviks dengan terapi sitostatika di RSUD. Dr. Moewardi Surakarta pada tahun 2009 sesuai dengan protokol kemoterapi RSUD. Dr. Moewardi Surakarta ?

C. Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluai kesesuaian penggunaan antiemetika pada pasien kanker serviks dengan terapi sitostatika di Instalasi Rawat Inap RSUD. Dr. Moewardi Surakarta pada tahun 2009 yang disesuaikan dengan protokol kemoterapi RSUD. Dr. Moewardi Surakarta.

D. Tinjauan Pustaka

1. Definisi

a. Kanker

Kanker adalah suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi *homeostasis* lainnya pada organisme multiseluler (Nafrialdi dan Sulistia, 2007). Kanker timbul jika sel dengan berbagai faktor pemicu keluar dari batas tempat pertumbuhan normalnya dan mulai membelah dengan tidak teratur (Boerner, *et al*, 2003).

b. Kanker serviks

Kanker serviks atau kanker leher rahim adalah kanker pada ujung bawah rahim yang menonjol ke vagina (Mardiana, 2004). Serviks merupakan bagian

terendah dari rahim, biasa disebut serviks uteri. Serviks terhubung dengan uterus ke vagina. Bagian serviks yang dekat dengan uterus disebut endoserviks, sedangkan yang dekat dengan vagina disebut eksoserviks. Tempat dimana kedua bagian tersebut bertemu disebut zona transformasi. Sebagian besar kanker serviks berawal pada zona transformasi (Anonim^a, 2008).

2. Patologi

Ada 2 tipe primer kanker serviks, yaitu karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Kira-kira 80-90% kanker serviks bertipe karsinoma sel skuamosa. Kanker ini berasal dari sel skuamosa pada permukaan eksoserviks dan sebagian besar berawal ketika eksoserviks bertemu dengan endoserviks. Kurang lebih 10-20% kanker serviks bertipe adenokarsinoma. Adenokarsinoma menjadi hal yang umum pada wanita yang lahir pada 20-30 tahun terakhir. Adenokarsinoma serviks berkembang dari produksi lendir pada kelenjar sel endoserviks. Pada waktu yang akan datang kedua tipe kanker tersebut (karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma) akan menjadi karsinoma adenoskuamos atau karsinoma kombinasi, meskipun angka kejadiannya masih sangat jarang (Anonim^a, 2008).

3. Etiologi dan faktor resiko

Seperti kanker yang lain pada umumnya, penyebab kanker serviks belum diketahui secara pasti, namun ada beberapa hal yang perlu diperhatikan yang bisa menjadi faktor resiko, antara lain:

- a. Aktivitas seksual, invasi kanker serviks dapat juga disebabkan karena penyakit menular seksual.
- b. HPV (*Human Papiloma Virus*), merupakan kofaktor yang sangat penting pada perkembangan kanker serviks. Di dunia diperkirakan kurang lebih 90% - 100% dari semua perkembangan kanker serviks disebabkan oleh infeksi HPV. Dari berbagai jenis subtype dari HPV, subtype 16, 18, 31, 33, dan 35 merupakan subtype yang paling sering dijumpai pada kanker serviks.
- c. Hubungan seksual pada usia muda, hal tersebut disebabkan karena pada awal masa reproduksi daerah transformasi pada serviks lebih rentan terhadap agen *onkogenik*, seperti HPV.
- d. Merokok, merupakan faktor resiko yang signifikan pada kanker serviks. Mekanismenya yaitu melalui absorpsi substansi berbahaya dari rokok melalui paru-paru dan dibawa ke dalam aliran darah ke seluruh tubuh. Beberapa peneliti meyakini bahwa substansi tersebut merusak DNA sel serviks dan dapat menyebabkan pertumbuhan sel kanker.
- e. Kontrasepsi oral, merupakan salah satu faktor yang meningkatkan invasi kanker serviks. Semakin lama seorang wanita mengkonsumsi obat kontrasepsi oral maka semakin tinggi resiko terkena kanker serviks.
- f. Sistem imun, misalnya pada pasien yang terinfeksi oleh *Human Immunodeffisiensi Virus* (HIV) mempunyai resiko tinggi terkena kanker serviks (Dennis, *et al*, 2001).

- g. Status sosial ekonomi, kanker serviks banyak dijumpai pada golongan sosial ekonomi rendah, faktor ini berhubungan dengan gizi dan imunitas
- h. Jumlah kehamilan dan paritas yang tinggi, beberapa penelitian menyatakan hal tersebut mungkin dapat disebabkan karena adanya perubahan hormon dan melemahnya sistem imun tubuh pada wanita yang sedang hamil sehingga lebih mudah terinfeksi virus HPV dan pertumbuhan kanker.
- i. Jumlah pasangan seksual yang meningkat, berhubungan dengan transmisi penyakit penyakit menular seksual (Tambunan, 1993).
- j. Genetika, kanker serviks dapat diturunkan melalui hubungan keluarga. Jika seorang wanita mempunyai ibu atau kakak perempuan yang terdiagnosa kanker serviks maka kemungkinan wanita tersebut untuk terkena kanker serviks meningkat menjadi 2-3 kali (Anonim^a, 2008).

4. Diagnosa

Metode yang dilakukan untuk mendeteksi adanya kanker seviks antara lain tes pulasan Pap, kolposkopi, biopsi. Pulasan Pap digunakan sebagai uji penapisan untuk mendeteksi perubahan neoplastik. Pulasan yang abnormal ditindaklanjuti dengan biopsi untuk mendapatkan jaringan yang digunakan untuk pemeriksaan sitologi, kolposkopi digunakan untuk menentukan daerah yang abnormal (Kathleen, 2005). Tes pap smear merupakan cara yang paling sering digunakan untuk mendeteksi kanker servik. Di negara yang para wanitanya tidak dapat melakukan tes pap smear secara rutin maka angka kematian akibat kanker serviks lebih tinggi (Anonim^a, 2008).

5. Tanda-tanda dan gejala

Gejala yang sering ditemukan pada karsinoma serviks invasif adalah perdarahan dan sekret vagina yang abnormal. Sekitar 80 – 90% pasien mengalami perdarahan abnormal. Perdarahan itu dapat berupa perdarahan pasca *koitus*, menstruasi yang abnormal atau munculnya bercak-bercak antar haid. Beberapa pasien dapat mengalami perdarahan pasca menopause (Hacker *and* George, 2001). Bersamaan dengan tumbuhnya tumor, muncul gejala nyeri punggung bagian bawah atau nyeri tungkai akibat penekanan saraf *lumbosakralis*, frekuensi berkemih yang sering dan mendesak, *hematuria* dan pendarahan rektum (Kathleen, 2005).

6. Stadium klinis

Stadium klinis adalah proses untuk mengetahui seberapa jauh penyebaran kanker. Penentuan stadium klinik kanker serviks yang sering digunakan yaitu sistem FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetric*). Sistem FIGO berbeda dengan sistem penentuan stadium klinis untuk kanker lain. Sistem stadium klinis untuk kanker lain mengikutsertakan penyebaran kanker pada kelenjar getah bening, sedangkan sistem FIGO tidak. Penentuan stadium klinik oleh FIGO terhadap kanker serviks didasarkan pada pemeriksaan fisik dan pengujian noninvasif (Anonim^a, 2008).

Proses penentuan stadium klinik penting untuk dilakukan karena penetapan stadium kanker adalah faktor kunci dalam memilih terapi yang tepat. (Anonim^a,

2008). Sistem FIGO mengklasifikasikan penyakit mulai dari stadium I sampai IV, klasifikasi kanker serviks berdasarkan FIGO dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Stadium Klinis Kanker Serviks Menurut *International Federation of Gynecology and Obstetric (FIGO)*

Stadium FIGO	Patologi
0	Karsinoma in situ (kanker pranvasif)
1	Kanker serviks yang terbatas hanya pada serviks (penyebaran ke corpus diabaikan)
I A	Invasi kanker didiagnosa dengan mikroskopi
I A1	Invasi minimal, semua lesi yang dapat dilihat dengan mikroskop
I A2	Kedalaman invasi stroma 3,00 mm atau kurang dan 7,00 mm atau kurang pada penyebaran yang mendatar
I B	Kedalaman invasi stroma lebih dari 3,00 mm dan tidak lebih dari 5,00 dan 7,00 mm atau kurang pada penyebaran yang mendatar
I B1	Secara klinik lesi dapat dilihat 4,00 cm atau kurang dengan pembesaran maksimal
I B2	Secara klinik lesi dapat dilihat 4,00 atau lebih dengan pembesaran maksimal
II	Karsinoma menyerang di luar serviks tetapi belum meluas ke dinding pelvis dan $\frac{1}{3}$ distal vagina
IIA	Tanpa ada keterlibatan parametrium yang nyata
IIB	Melibatkan parametrium nyata
III	Tumor meluas ke dinding pelvis dan/atau meliputi $\frac{1}{3}$ distal vagina dan/atau menyebabkan <i>hydronephrosis</i> atau tidak berfungsinya ginjal
III A	Tumor meluas ke $\frac{1}{3}$ distal vagina, tidak menyebar ke dinding pelvis
III B	Tumor menyebar ke dinding pelvis dan/atau menyebabkan <i>hydronephrosis</i> atau tidak berfungsinya ginjal
VI A	Tumor menyerang mukosa dari kandung kemih atau rectum dan/atau sudah keluar dari pelvis. <i>Edema bulosa</i> pada kandung kemih saja tidak boleh dimasukkan pada stadium T4
IV B	Menyebar ke organ yang lain

(Greer,*et al*, 2008)

7. Terapi kanker serviks

Penyebaran utama invasi karsinoma serviks yaitu dengan perluasan secara langsung dan penyebaran melalui kelenjar limfa. Terapi kanker serviks harus mempunyai sasaran yang tepat tidak hanya pada letak tumor, tetapi juga jaringan disekeliling tumor dan kelenjar limfa. Terapi dilakukan dengan *histerektomi*

radikal, limfadenektomi pelvis, radiasi dengan kemoterapi yang sesuai atau kombinasi dari semuanya (Decherney, 2007).

Secara umum dikenal 3 terapi yang biasa dilakukan untuk penanganan kanker, yaitu :

a. Terapi pembedahan

Pembedahan digunakan baik dalam diagnosis maupun penentuan stadium tumor. Berdasarkan pengalaman, pembedahan radikal memberikan kemungkinan penyembuhan yang optimal dan tetap menjadi pilihan pada beberapa jenis kanker (Davey, 2006).

b. Radiasi / Radioterapi

Radioterapi memegang peranan yang penting dalam pengobatan berbagai kanker. Radiasi pengion menginduksi kerusakan DNA, yang memicu *apoptosis* (kematian sel terprogram). Dosis radiasi dibagi (difraksi) untuk memungkinkan pemulihan jaringan normal sehingga mengurangi efek samping (Davey, 2006).

Radiasi dapat diberikan sebelum pembedahan sebagai upaya untuk menyusutkan lesi serviks yang sangat besar dan menjadikannya dapat diatasi dengan prosedur pembedahan yang lebih terbatas (Hacker *and* George, 2001).

c. Terapi Sitostatika

Terapi sitostatika bekerja dengan mekanisme sebagai berikut, merusak DNA dari sel-sel yang membelah dengan cepat, yang dideteksi oleh jalur P53/Rb, sehingga memicu apoptosis, merusak *apparatus spindle*, mencegah kejadian pembelahan sel dan menghambat sintesis DNA. Terapi tersebut dapat

memperpanjang hidup tapi tidak menyembuhkan. Beberapa jenis kemoterapi yang tersedia adalah :

1. Antagonis folat, analog purin dan pirimidin : obat-obat ini menghambat sintesis DNA (metotreksat, 5-fluorourasil dan hidroksiurea).
2. Obat pengalkilasi (*alkylating agent*), bekerja dengan merusak DNA. Obat yang termasuk golongan ini adalah siklofosamid, melfalan dan platina.
3. Obat yang dapat berinteraksi dengan *topoisomerase* I dan *topoisomerase* II mengadakan interkalasi dengan DNA untai ganda dan membentuk kompleks dengan *topoisomerase* II yang mudah membelah, yaitu enzim inti sel penting yang menyebabkan pembelahan DNA untai ganda.
4. Alkaloid dan takson menghambat fungsi *mikrotubulus* dan mengganggu *mitosis*. Contohnya adalah alkaloid vinka dan takson (Davey, 2006).

Terapi sitostatika untuk kanker serviks dapat berupa sitostatika sebagai agen tunggal maupun sitostatika kombinasi, di bawah ini merupakan regimen sitostatika yang digunakan untuk kanker serviks yang telah bermetastasis yaitu,

1. Kombinasi terapi pilihan pertama: cisplatin/paclitaxel (kategori 1), cisplatin/topotecan (kategori 1), cisplatin/gemcitabine (kategori 2B), carboplatin/paclitaxel (Greer, *et al*, 2008).
2. Terapi agen tunggal pilihan pertama: cisplatin, carboplatin, paclitaxel, topotecan (kategori 2B) (Greer, *et al*, 2008). Diantara obat kemoterapi yang digunakan pada kanker serviks, cisplatin menunjukkan aktivitas yang paling konsisten sebagai agen tunggal. Cisplatin adalah agen tunggal untuk kanker serviks yang dievaluasi paling ekstensif. Dosis 100 mg/m^2

menunjukkan respon yang lebih besar daripada dosis 50 mg/m² (31% vs 21%), tapi dosis yang lebih besar berhubungan dengan meningkatnya resiko toksisitas. Taksan dilaporkan mempunyai aktivitas pada kanker serviks. Pada penelitian dari paclitaxel (taxol) dengan dosis 170 mg/m² selama 24 jam menunjukkan respon objektif rata-rata 17% dan pada penelitian paclitaxel lain dengan dosis 250 mg/m² selama 3 jam menunjukkan respon rata-rata 27% (Dennis, *et al*, 2001).

3. Terapi pilihan kedua: semua agen yang masuk dalam kategori 2B, docetaxel, ifosfamid, vinorelbin, irinotecan, mitomycin, 5-FU, epirubicin (Greer, 2008). Ifosfamid menghasilkan respon rata-rata antara 33% - 50% pada berbagai dosis. Dosis 1,5 g/m² selama 30 menit untuk 5 hari menghasilkan respon 40% dan 20%. Kamptensin, irinotecan {(CPT-11(Captosar))} dan topotecan (Hycamptin). Hasil dari respon objektif rata-rata adalah 21% dan 19% (Dennis, *et al*, 2001).

8. Efek samping terapi sitostatika

Terapi sitostatika menyebabkan *mielosupresi* sehingga menimbulkan resiko infeksi (*neutropenia*) dan perdarahan (*trombositopenia*). Kerusakan membran mukosa menyebabkan nyeri pada mulut, diare dan stimulasi zona pemicu *kemotaksis* menimbulkan mual dan muntah. Semua jaringan yang membelah dengan cepat, seperti folikel rambut (*alopesia*) dan epitel saluran germinal (*infertilitas*), sangat rentan terhadap efek kemoterapi dan efek lanjut seperti keganasan sekunder semakin banyak ditemukan. Semua kemoterapi bersifat

teratogenik. Beberapa obat menyebabkan toksisitas yang spesifik terhadap organ, seperti ginjal (cisplatin) dan saraf (vinkristin) (Davey, 2006).

9. Mual dan muntah

Mual adalah sensasi subjektif, sedangkan muntah adalah reflek fisik akibat dari gerakan pengeluaran komponen lambung. Muntah tidak selalu didahului dengan mual dan melibatkan proses psikologi yang kompleks. Ketika muntah didahului dengan rasa mual, rasanya semakin meningkat secara cepat sampai ambang muntah tercapai dan menstimulasi muntah (Walker, 2003). Kedua kondisi tersebut mungkin terjadi secara temporer tanpa diikuti tanda atau gejala tertentu dan mungkin merupakan bagian dari presentasi klinis yang lebih kompleks. Mual dan muntah berhubungan dengan berbagai presentasi klinis, seperti gangguan *gastrointestinal* dengan atau tanpa disertai dengan penyakit kardiovaskular, infeksi *neurologi* atau gangguan proses metabolisme. Mual dan muntah dapat juga menggambarkan keadaan seperti hamil, mengikuti prosedur operasi atau pemberian obat-obatan tertentu seperti penggunaan kemoterapi kanker (DiPiro and Thomas, 2005).

Mual dan muntah yang diakibatkan oleh sitostatika dipengaruhi oleh jenis sitostatika yang diberikan, dosis dan rute pemberian, selain itu faktor individu juga turut berperan pada terjadinya mual dan muntah, antara lain, umur, gender dan konsumsi alkohol (Dennis, *et al*, 2001). Kejadian mual dan muntah yang disebabkan oleh sitostatika dipengaruhi oleh tingkat emetogenik masing-masing

sitostatika (Walker, 2003), pada Tabel 2 tertera kategori agen sitostatika berdasarkan potensi emetogeniknya menurut NCCN tahun 2007.

Tabel 2. Kategori Sitostatika Berdasarkan Tingkat Emetogeniknya Menurut NCCN Tahun 2007

Level	Obat
Level 1 (Frekuensi < 10%)	Bleomycin Busulfan Chlorambucil Melphalan Methotrexate ($\leq 50\text{mg/m}^2$) Vinblastine Vinkristine Vinorelbine Pentostatin Interferon alfa Rituzimab Asparaginase
Level 2 (Frekuensi 10%-30%)	Cytarabine Doxorubicin HCL Etoposide Fluorouracil Methotrexate Paclitaxel Topotecan Mitomicin Docetaxel Gemcitabin
Level 3 (Frekuensi 30%-90%)	Cyclophosphamide ($1,5\text{mg/m}^2$) Donorubicin Methotrexat ($250-1000\text{ mg/m}^2$) Carboplatin Carmustine ($< 250\text{ mg/m}^2$) Cytarabine ($\geq 1\text{ g/m}^2$) Dactinomycin Doxorubicin HCL Melphalan ($> 50\text{ mg/m}^2$)
Level 4 (Frekuensi > 90%)	Carmustine ($>250\text{ mg/m}^2$) Cisplatin Cyclophosphamide ($>1500\text{ mg/m}^2$) Dacarbazine Lomustin Streptozocin Mechlorethamin

(Kris, *et al*, 2006)

Terapi sitostatika pada kanker serviks biasanya diberikan dalam bentuk kombinasi. Penentuan tingkat emetogenisitas untuk regimen terapi sitostatika kombinasi menurut *American Society of Health-System Pharmacists* (1999) sebagai berikut :

- a. Tingkat emetogenisitas tertinggi dari regimen kemoterapi ditentukan terlebih dahulu.
- b. Penambahan obat kemoterapi level 1 tidak mempengaruhi emetogenisitas regimen kemoterapi
- c. Penambahan 1 atau lebih obat kemoterapi level 2 akan meningkatkan emetogenisitas regimen kemoterapi 1 level lebih tinggi dari obat dengan emetogenisitas tertinggi.
- d. Penambahan obat kemoterapi level 3 dan 4 akan meningkatkan emetogenisitas regimen kemoterapi 1 level lebih tinggi tiap obat.

(DiPiro *and* Thomas, 2005)

Dengan peningkatan penggunaan dari sitostatika sebagai terapi utama maupun terapi tambahan, maka dibutuhkan pengontrolan mual dan muntah sebagai salah satu pertimbangan penting pada pengobatan kanker (Dennis, *et al*, 2001). Mual dan muntah yang tidak diterapi dengan tepat dapat mengganggu, melemahkan dan menurunkan kualitas hidup pasien (Michael, 1998).

a. Patofisiologi mual dan muntah

Mual dan muntah yang disebabkan kemoterapi diakibatkan oleh stimulasi dari reseptor pada CNS dan/atau *gastrointestinal*. Area reseptor ini mengirim pesan pada pusat muntah pada medulla, yang kemudian berkoordinasi dengan

Chemoreceptors trigger zone (CTZ) yang berlokasi di medulla dan berperan sebagai *chemosensor*. Ikatan antara rangsangan dengan pusat muntah tersebut mengakibatkan rangsangan pada pusat salivasi, pusat pernapasan, pharyngeal, GI dan otot perut yang kemudian menyebabkan muntah (Dennis, *et al*, 2001). Beberapa reseptor neurotransmitter terletak di pusat muntah, CTZ dan gastrointestinal. Contoh dari reseptor-reseptor tersebut antara lain reseptor kolinergik dan histamine, dopaminergik, opiate, serotonin, neurokinin dan benzodiazepine. Obat kemoterapi, metabolitnya atau komponen emetik lain secara teoritis menyebabkan proses muntah melalui salah satu atau lebih dari reseptor tersebut. Antiemetika bekerja secara efektif dengan mengeblok atau bekerja secara antagonis dari reseptor emetogenik (DiPiro *and* Thomas, 2005).

Tiga jenis muntah yang disebabkan oleh obat sitostatika, adalah sebagai berikut:

- a. Mual dan muntah akut, terjadi 1-2 jam setelah pemberian obat dan selalu dikontrol selama 24 jam. Faktor yang berpotensi menyebabkan mual, muntah bermacam-macam diantaranya obat, dosis, rute pemberian dan pasien.
- b. Muntah yang dapat diantisipasi adalah mual/muntah yang dimulai sebelum pemberian kemoterapi dan hal ini merupakan masalah pada pasien yang sebelumnya kurang diterapi dengan baik atau pasien yang menerima obat dengan potensi emetogenik yang tinggi. Lingkungan rumah sakit atau klinik atau terapi lain yang dapat menyebabkan muntah.

- c. Muntah lanjutan adalah mual, muntah yang terjadi 24 jam atau lebih setelah pemberian kemoterapi, umumnya terjadi akibat pemberian cisplatin (Michael, 1998).

10. Antiemetika

Obat antiemetika yang digunakan untuk penanganan mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi didasarkan pada tingkat emetogenik dari regimen kemoterapi dan penggunaan kombinasi obat antiemetika berdasarkan target reseptor yang bervariasi. Beberapa golongan obat antiemetika diklasifikasikan menurut antagonis reseptor neurotransmitter yang berpengaruh pada patofisiologi mual dan muntah (Walker, 2003).

Penelitian ini menggunakan standart terapi penanganan mual dan muntah dari protokol kemoterapi RSUD. Dr. Moewardi Surakarta. Menurut protokol kemoterapi RSUD. Dr. Moewardi Surakarta pemberian antiemetika untuk terapi sitostatika digolongkan menurut kombinasi obat sitostatika yang digunakan. Beberapa antiemetika yang digunakan antara lain golongan antagonis serotonin, golongan benzodiazepine, kortikosteroid dan diphenhidramin (Anonim, 2009).

Beberapa obat antiemetika yang digunakan untuk mual dan muntah yang disebabkan obat-obat sitostatika antara lain:

1. Golongan antagonis serotonin

Ondansetron, granisetron dan dolasetron adalah antagonis reseptor 5-HT₃ yang paling selektif. Antagonis reseptor 5-HT₃ merupakan standart terapi pada penatalaksanaan mual dan muntah akibat kemoterapi, radiasi dan pasca operasi.

Antiemetika golongan antagonis reseptor 5-HT₃ bekerja dengan menghambat reseptor presinaptik serotonin pada sensor saraf vagus pada serabut dinding usus (DiPiro *and* Thomas, 2005). Efek samping ondansetron, granisetron dan dolasetron meliputi sakit kepala, *konstipasi* dan elevasi kadar enzim hepatic. Keefektifan agen-agen ini dalam mengontrol mual muntah pada semua agen kemoterapi mencapai 70% (Dennis, *et al*, 2001). Regimen dosis untuk antiemetik golongan antagonis serotonin dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Dosis Antiemetik Golongan Antagonis Serotonin

Agen sitostatika	Dosis	
	oral	intravena
Dolasetron	100 mg	100 mg atau 1,8 mg/kg
Granisetron	2 mg	1 mg atau 0,01 mg/kg
Ondansetron	24 mg	8 mg atau 0,15 mg/kg
Palonosetron	-	0,25 mg

(Kris, *et al*, 2006)

Menurut protokol kemoterapi RSUD. Dr. Moewardi Surakarta dosis lazim untuk ondansetron secara intravena yaitu 8 mg (1 ampul) (Anonim, 2009).

2. Metoklopramid

Metoklopramid digunakan untuk mual dan muntah dari berbagai penyebab (*sitotoksik emetogenik*, terapi radiasi, pembedahan, kehamilan dan ulkus lambung). Aktivitas antiemetiknya berhubungan dengan efek gastrokinetik dan aksi antagonis dopamin sentral. Obat menghambat efek sentral dan perifer substansi emetik yaitu apomorphin. Efek samping metoklopramid terutama pada CNS (gelisah, lesu, mengantuk dan kelelahan) atau gastrointestinal (mual dan diare). Efikasi metoklopramid adalah obat pilihan kedua setelah antagonis serotonin (Berkow *and* Fletcher, 1999).

3. Lorazepam

Meskipun lorazepam dan golongan benzodiazepine lain poten sebagai obat antiansietas yang dapat bermanfaat jika ditambahkan pada terapi antiemetik, tetapi agen tersebut tidak boleh digunakan sebagai agen tunggal untuk kemoterapi yang menyebabkan muntah (Dennis, *et al*, 2001). Dosis lazim untuk lorazepam/diazepam yang digunakan menurut protokol kemoterapi RSUD. Dr. Moewardi Surakarta yaitu sebesar 2 mg/tablet (Anonim^a, 2008).

4. Kortikosteroid

Golongan kortikosteroid yang memiliki efikasi sebagi antiemetik antara lain prednison, metilprednisolon dan deksametason. Deksametason dapat secara baik menangani mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi dan pasca operasi baik sebagai agen tunggal atau kombinasi dengan antagonis reseptor 5-HT₃. Pada kemoterapi yang menyebabkan mual dan muntah deksametason menunjukkan efikasi yang baik untuk pencegahan mual dan muntah akut akibat cisplatin dan mual muntah lanjutan yang disebabkan oleh penggunaan kemoterapi dengan tingkat emetogenik sedang (DiPiro *and* Thomas, 2005). Dosis lazim untuk deksametason yang digunakan menurut protokol kemoterapi RSUD. Dr. Moewardi Surakarta yaitu sebesar 5 mg/ampul (iv) (Anonim, 2008).

5. Phenothiazine (misalnya, prochlorperazine, fluphenazine)

Phenothiazine beraksi secara selektif mendepresi CTZ dan beraksi pada pusat muntah. Efek samping yang ditimbulkan antara lain mengantuk, *hipotensi* dan reaksi *distonia* (Berkow *and* Fletcher, 1999).

6. Haloperidol dan Droperidol

Haloperidol dan droperidol mempunyai aksi antiemetik melalui perintangan dopaminergik. Pada penelitian yang membandingkan haloperidol dan metoklopramid pada pasien yang menerima cisplatin, menunjukkan bahwa kedua agen efektif. (Berkow *and* Fletcher, 1999).

7. Dronabinol dan Cannabinoids

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), digunakan untuk terapi mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi kanker dan pada pasien yang tidak berespon terhadap terapi antiemetik konvensional. THC merupakan komponen psikoaktif utama dari marijuana. Mekanisme aksi antiemetiknya masih belum diketahui, tetapi cannabinoid berikatan dengan reseptor opioid di otak depan dan mungkin secara langsung mencegah mual dan muntah yang disebabkan oleh obat antikanker tertentu. Pemakaian THC yang mudah disalahgunakan dan dapat menimbulkan ketergantungan fisik dan psikologis (Berkow *and* Fletcher, 1999).

8. Antagonis selektif reseptor neurokinin-1 (NK-1)

Reseptor NK-1 menunjukkan sebagai kelas baru sebagai antiemetik yang digunakan sebagai terapi mual dan muntah baik itu tipe akut atau tertunda (Nurrochmad, 2004). Aprepitant mempunyai potensi interaksi dengan berbagai macam obat karena aprepitant adalah substrat, inhibitor moderat dan penginduksi sitokrom isoenzym CYP3A4 dan CYP2C9 (DiPiro *and* Thomas, 2005). Di Indonesia peredaran aprepitant sangat langka karena aprepitant merupakan obat yang harganya relatif mahal.

Standart dosis untuk agen antiemetik golongan reseptor antagonis non-5-HT₃ untuk pencegahan dan penatalaksanaan kemoterapi yang menyebabkan muntah dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4 . Standart Dosis Antiemetik Non-Antagonis Reseptor 5-HT₃

Antiemetik		Dosis/hari	Rute
Golongan	Obat		
Phenotiazin	Prochlorperazin	10-40 mg sehari setiap 6-8 jam 25 mg sehari setiap 6-8 jam	po, iv, im pr
	Thiethylperazin	10 mg sehari setiap 8 jam	po, im, iv, pr
	Perphenazin	4-5 mg sehari setiap 6 jam	po, iv, im
Butyrophenon	Haloperidol	1-3 mg sehari setiap 2-8 jam	po, im, iv
	Droperidol	5-15 mg sehari setiap 2 jam	iv
Cannabinoids	Marinol	5-10 mg/m ² setiap 3-4 jam	po
Kortikosteroid	Deksametason	20 mg sebelum kemoterapi 4-8 mg setiap 12 jam (lanjutan)	po, iv
	Metilprednisolon	0,5-1 mg/kg sebelum kemoterapi atau 1xsehari setiap 12 jam IV (total maksimum 4mg/kg/24 jam)	po, im, po
Substitusi benzamid	Metoklopramid	1-3 mg/kg setiap 2 jam	iv
		0,5 mg/kg setiap 2-6 jam	po
Benzodiazepin	Lorazepam	1-2 mg sebelum kemoterapi 1 mg setiap 6-12 jam	iv, sl po
Lain-lain	ACTH	1 mg setiap 12 jam	im
	Scopolamin	1 patch setiap 72 jam	td
Antagonis reseptor NK-1		125 mg sehari, kemudian 80 mg pada hari kedua dan ketiga	po

(Koda-Kimble, 2007)

Penatalaksanaan dan kontrol optimal pasien kanker selama mendapat obat kemoterapi penting dilakukan karena konsekuensi yang terjadi jika mual dan muntah tidak segera diatasi antara lain, secara fisik dapat menyebabkan dehidrasi, gagal ginjal, ketidakseimbangan elektrolit, malnutrisi, dan berat badan turun. Secara psikologis menyebabkan penurunan kualitas hidup, meningkatkan level stress, memperpanjang masa rawat inap pasien dan tegang otot (Michael, 1998). Penatalaksanaan dan kontrol optimal pasien kanker selama mendapat obat

kemoterapi terutama berkaitan dengan penanganan mual dan muntah akan membantu dan meningkatkan hasil pengobatan dan kesembuhan pasien (Nurrochmad, 2004).

11. Kerasionalan obat

Penggunaan obat dikatakan rasional jika tepat secara medik dan memenuhi persyaratan-persyaratan tertentu. Masing-masing persyaratan mempunyai konsekuensi yang berbeda-beda, kesalahan dalam menegakkan diagnosis akan menyebabkan kesalahan dalam menentukan jenis pengobatan. Secara praktis penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria sebagai berikut:

- a. Tepat indikasi yaitu penilaian obat yang didasarkan pada indikasi adanya suatu gejala atau diagnosa penyakit yang akurat
- b. Tepat pasien yaitu pemilihan obat yang disesuaikan dengan kondisi fisiologi dan patologi pasien dengan melihat ada tidaknya kontraindikasi
- c. Tepat obat yaitu keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar, sehingga obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan penyakit.
- d. Tepat dosis yaitu dosis, cara dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan khususnya untuk obat dengan rentang terapi yang sempit sangat beresiko, sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak menjamin tercapainya efek terapi yang diharapkan.

(Anonim^b, 2006)